**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГЕФИТИНИБ КАНОН**

Регистрационный номер: ЛП-№(006625)-(РГ-РУ)
Торговое наименование препарата: Гефитиниб Канон
Международное непатентованное наименование: гефитиниб
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
действующее вещество: гефитиниб 250,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 4,50 мг, крошкармеллоза натрия 17,50 мг, лактозы моногидрат 165,00 мг, магния стеарат 4,50 мг, натрия лаурилсульфат 4,00 мг, повидон К-30 4,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 50,00 мг;
состав пленочной оболочки: Опадрай 20А250020 красный 15,00 мг, в том числе: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 5,0625 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 5,0625 мг, тальк 3,0000 мг, титана диоксид 1,2075 мг, краситель железа оксид желтый 0,1080 мг, краситель железа оксид красный 0,5595 мг.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета. На поперечном разрезе почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназы; ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Код АТХ: L01EB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гефитиниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток. Тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека и повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии.

Клинические данные свидетельствуют о том, что гефитиниб обладает объективным противоопухолевым действием, статистически достоверно увеличивает время до прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Показано, что гефитиниб в сравнении с доцетакселом, обеспечивает сходную общую выживаемость, более благоприятный профиль переносимости и превосходящее качество жизни у ранее леченых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого. Пациенты, никогда не курившие, имеющие морфологический вариант опухоли аденокарцинома, женского пола, или являющиеся представителями азиатской расы, более вероятно будут иметь эффект от терапии препаратом гефитиниб. Эти клинические характеристики также ассоциируются с высокой частотой мутаций рецептора эпидермального фактора роста опухоли.

При сравнении гефитиниба и комбинации карбоплатин + паклитаксел в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (стадия IIIБ и IV) у пациентов азиатской расы с гистологической формой опухоли аденокарцинома с неотяженным анамнезом курящего (бросившие курить > 15 лет назад и выкуривавшие < 10 пачек в год), гефитиниб продемонстрировал статистически значимые преимущества в выживаемости без признаков прогрессирования и объективном ответе по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел, как во всей группе, так и в группе пациентов, у которых были выявлены мутации гена рецептора эпидермального фактора роста. Статистически значимого различия в общей выживаемости между группами лечения не отмечено.

Чувствительность к гефитинибу при наличии часто встречающихся мутаций рецептора эпидермального фактора роста (делеция 19 экзона; L858R) была убедительно подтверждена результатами клинических исследований. Существуют отдельные данные об ответе на гефитиниб при наличии менее распространенных мутаций. Показана чувствительность к гефитинибу при редких мутациях G719X, L861Q и S768I, а при изолированной мутации T790M или изолированных инсерциях 20 экзона имеет место резистентность к гефитинибу.

Циркулирующая опухолевая ДНК

В исследовании IFUM изучались мутации в образцах ткани опухоли и в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, полученных из плазмы крови пациентов европейской расы, с использованием тест-системы EGFR RQ PCR (Qiagen). Из 1060 пациентов, прошедших процедуры отбора в исследование, у 652 для изучения были доступны как образцы опухоли, так и образцы циркулирующей опухолевой ДНК. Чувствительность (доля пациентов с мутацией в ткани опухоли, у которых выявлена мутация в циркулирующей ДНК) составила 65,7% (доверительный интервал (ДИ): 55,8-74,7%), специфичность (доля пациентов с отсутствием мутации в ткани опухоли, у которых отсутствует мутация в циркулирующей ДНК) составила 99,8% (ДИ: 99-100%). Эти данные согласуются с результатами исследования циркулирующей ДНК у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS с использованием тест-системы EGFR Mutation Test Kit (чувствительность составила 43,1%, специфичность – 100%).

Частота объективного ответа на терапию гефитинибом у пациентов европейской расы в исследовании IFUM составила 70%, медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 9,7 месяцев. Эти данные аналогичны результатам, полученным у пациентов азиатской расы в исследовании IPASS.

Фармакокинетика

После приема внутрь всасывание происходит относительно медленно. Равновесная концентрация достигается после приема 7–10 доз. Регулярное назначение препарата 1 раз в день приводит к увеличению концентрации в 2–8 раз по сравнению с однократным приемом. Максимальная концентрация гефитиниба в плазме крови достигается в течение 3–7 часов. Средние показатели абсолютной биодоступности у пациентов составляют 59%. Прием пищи не влияет на биодоступность гефитиниба. При показателе pH

желудочного сока выше 5 биодоступность гефитиниба снижается на 47%. Объем распределения гефитиниба при достижении равновесной концентрации составляет 1400 л, что свидетельствует о его экстенсивном распределении в тканях. Связь с белками плазмы (с сывороточным альбумином и альфа 1-гликопротеином) составляет приблизительно 90%.

Гефитиниб подвергается окислительному метаболизму посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб незначительно ингибирует фермент CYP2D6. Назначение гефитиниба совместно с метопрололом (субстрат для CYP2D6) привело к незначительному повышению (на 35%) концентрации метопролола, что не является клинически значимым. Метаболизм гефитиниба происходит тремя путями: метаболизм N-пропилморфолиновой группы, деметилирование метоксилильной группы на хиназолиновую часть и окислительное дефосфорилирование галогенированной фенильной группы.

Основной метаболит, определяемый в плазме крови - O-десметилгефитиниб, обладает в 14 раз меньшей фармакологической активностью по сравнению с гефитинибом в отношении клеточного роста, стимулированного эпидермальным фактором роста, что делает маловероятным его существенное влияние на клиническую активность гефитиниба. Общий плазменный клиренс гефитиниба приблизительно 500 мл/мин. Средний период полувыведения составляет 41 час. Препарат выводится в основном с фекалиями. Почками выводится менее 4% от введенной дозы.

Связи между нижним уровнем равновесной концентрации гефитиниба и возрастом, массой тела, полом, этнической принадлежностью или клиренсом креатинина не выявлено.

На фоне ежедневного приема гефитиниба в дозе 250 мг время достижения равновесной концентрации, общий плазменный клиренс и равновесная концентрация были схожи для групп пациентов с нормальной функцией печени и с умеренной печеночной недостаточностью. Данные по 4 пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью вследствие метастазов в печень позволяют предположить, что равновесная концентрация у данных пациентов схожа с таковой у пациентов с нормальной функцией печени. Особенности действия гефитиниба у пациентов с нарушениями функции печени вследствие цирроза или гепатита не исследованы.

Показания к применению

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гефитинибу или другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность у данной группы пациентов не оценена).

С осторожностью

При идиопатическом фиброзе легких, интерстициальной пневмонии, пневмоконнозе, постлучевой пневмонии, лекарственной пневмонии (отмечен повышенный уровень смертности от этих заболеваний на фоне лечения гефитинибом); при слабом и умеренном повышении активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина при непереносимости лактозы, дефиците лактазы и глюкозо-галактозной недостаточности.

При непереносимости лактозы, дефиците лактазы и глюкозо-галактозной недостаточности (так как в лекарственной форме содержится лактоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Гефитиниб Канон противопоказан для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутри, по 250 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. В том случае, если пациент пропустил прием очередной дозы, пропущенную дозу следует принять в том случае, если до приема следующей дозы осталось не менее 12-ти часов. Не следует принимать двойную дозу препарата для компенсации пропущенной дозы.

Таблетка также может быть диспергирована в 100 мл питьевой (негазированной) воды. Другие жидкости использовать нельзя. Для правильного растворения необходимо опустить таблетку в воду, не размывая, помешивать до полного разрушения (приблизительно 15 минут) и тут же выпить полученную суспензию. Налить еще половину стакана воды, ополаскивая стенки и выпить полученную суспензию. Суспензию препарата Гефитиниб Канон можно также назначать через назогастральный зонд.

Не требуется коррекции дозы препарата Гефитиниб Канон в зависимости от возраста пациентов, массы тела, этнической и половой принадлежности, функции почек, а также при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности, обусловленной метастатическим поражением печени.

Коррекция дозы

У пациентов с плохо купирующейся диареей на фоне лечения или побочными реакциями со стороны кожных покровов возможен краткосрочный перерыв в лечении (до 14 дней) с последующим возобновлением лечения препаратом Гефитиниб Канон в дозе 250 мг/сутки.

Побочное действие

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, наблюдаемыми более чем в 20% случаев, являлись диарея, кожная и угревая сыпь, зуд, сухость кожи.

Обычно нежелательные реакции проявляются в течение первого месяца применения препарата и, как правило, обратимы. Приблизительно у 10% пациентов отмечались тяжелые нежелательные реакции (3-4 степень тяжести согласно общим критериям токсичности).

Однако только у 3% пациентов терапия была прекращена вследствие нежелательных реакций.

Ниже представлены нежелательные реакции по данным объединенного анализа результатов клинических исследований III фазы ISEL, INTEREST и IPASS, включавших 2462 пациентов, получавших гефитиниб.

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥ 1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: гематурия и носовое кровотечение;
Нечасто: гипокоагуляция и/или повышение частоты кровотечений на фоне приема варфарина.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Часто: ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: конъюнктивит, блефарит, керофаталмия (в основном легкой степени тяжести);

Нечасто: кератит, обратимая эрозия роговицы, иногда в сочетании с нарушением роста ресниц.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: интерстициальная пневмония (часто 3–4 степени тяжести, вплоть до летального исхода).

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто: диарея (в отдельных случаях – тяжелая), тошнота (в основном легкой степени тяжести), рвота (в основном легкой или средней степени тяжести), стоматит (в основном легкой степени тяжести), анорексия (легкой или средней степени тяжести), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (в основном легкой или средней степени тяжести); *Часто:* дегидратация (вследствие диареи, тошноты, рвоты и анорексии), сухость во рту (в основном легкой степени тяжести), повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ) (в основном легкой или средней степени тяжести), повышение уровня билирубина (в основном легкой или средней степени тяжести);

Нечасто: панкреатит, перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатит (сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи, включая образование трещин на фоне эритемы (в основном легкой или средней степени тяжести); *Часто:* изменение ногтей, алопеция;

Нечасто: синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии;

Редко: буллезные изменения кожи, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную экссудативную эритему, кожный васкулит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: бессимптомное повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, цистит;

Редко: геморрагический цистит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень часто: астеня (преимущественно легкой степени тяжести);

Часто: пирексия.

Передозировка

Возможные симптомы: увеличение частоты и тяжести некоторых дозозависимых нежелательных реакций, главным образом, диареи и кожной сыпи. *Лечение:* симптоматическое. Антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное назначение гефитиниба и рифампицина (мощный индуктор изофермента CYP3A4) приводит к уменьшению средних значений «площади под кривой» (AUC) для гефитиниба на 83%. Одновременное назначение гефитиниба и итраконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) приводит к увеличению на 80% AUC гефитиниба, что может быть клинически значимым, так как нежелательные явления зависят от дозы и концентрации.

Одновременное назначение гефитиниба и препаратов, способствующих значительному (≥ 5) и длительному повышению pH желудочного содержимого, приводило к уменьшению AUC для гефитиниба на 47%.

При совместном применении гефитиниба и винорельбина возможно усиление нейтропенического действия винорельбина.

Лекарственные средства, индуцирующие активность изофермента CYP3A4, могут повышать метаболизм и снижать концентрацию гефитиниба в плазме крови. Таким образом, одновременное назначение гефитиниба с препаратами, индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенитонин, карбамазепин, барбитураты, препараты зверобоя продырявленного может снизить эффективность гефитиниба.

Исследования *in vitro* показали, что гефитиниб обладает некоторой способностью ингибирования активности изофермента CYP2D6. В клинических исследованиях у пациентов гефитиниб был введен совместно с метопрололом (субстратом изофермента CYP2D6). Это привело к увеличению воздействия метопролола на 35%.

Особые указания

При решении вопроса о применении препарата Гефитиниб Канон у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) рекомендуется определение мутации в гене EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) в опухолевой ткани у всех пациентов. Если образец ткани опухоли недоступен для исследования, можно использовать циркулирующую опухолевую ДНК, полученную из образцов крови (плазмы). Для определения мутаций в образцах ткани опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК важно, чтобы была выбрана валидированная и надежная методика, позволяющая минимизировать возможные как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Применение гефитиниба не рекомендовано вместо химиотерапии у пациентов с отсутствием мутации EGFR.

Иногда у пациентов, принимающих гефитиниб, отмечалось интерстициальное поражение легких, в редких случаях с летальным исходом. При нарастании таких симптомов как одышка, кашель, лихорадка применение препарата должно быть прекращено и незамедлительно проведено обследование. Если у пациента подтверждается наличие интерстициального легочного заболевания, прием гефитиниба прекращают, и пациенту назначается соответствующее лечение.

Наиболее часто развитие интерстициальных поражений легких наблюдалось в Японии (приблизительно в 2% случаев у 27000 пациентов, принимающих препарат гефитиниб) по сравнению с другими странами (в 0,3% случаев среди 39000 пациентов).

Среди факторов, повышающих риск развития интерстициального поражения легких были отмечены: курение, тяжелое общее состояние (PS $>$ 2), нормальная легочная ткань по данным компьютерной томографии $<$ 50%,

продолжительность болезни (НМРЛ) $<$ 6 месяцев, интерстициальная пневмония в анамнезе, пожилой возраст ($>$ 55 лет), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

На фоне приема гефитиниба было отмечено бессимптомное повышение активности «печеночных» трансаминаз и уровня билирубина, нечасто развивался гепатит. Сообщалось о единичных случаях развития печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом. В связи с чем рекомендуется периодически оценивать функцию печени. При выраженном повышении активности трансаминаз и уровня билирубина прием гефитиниба должен быть прекращен.

В клинических исследованиях гефитиниба были отмечены сердечно-сосудистые осложнения. Связь с приемом гефитиниба не была установлена.

У пациентов, принимающих варфарин, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время.

При развитии тяжелой или продолжительной диареи, тошноты, рвоты или анорексии пациент должен незамедлительно обратиться к врачу.

При остром развитии или ухудшении признаков и симптомов кератита: воспаления глаз, слезотечения, светочувствительности, нечеткости зрения, болезненности и/или покраснения глаз, пациент должен незамедлительно обратиться к офтальмологу. При подтверждении язвенного кератита терапию гефитинибом следует приостановить. Если симптомы не исчезают или повторно развиваются при возобновлении приема гефитиниба, следует рассмотреть возможность полной отмены данной терапии.

При применении гефитиниба в комбинации с лучевой терапией в качестве терапии первой линии у детей с глиомой ствола мозга или не radically удаленной глиомой супратенториальной локализации сообщалось о 4 случаях (один летальный) кровоизлияний в головной мозг. Еще один случай кровоизлияния в головной мозг отмечен у ребенка с эпилепсией при монотерапии гефитинибом. У взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого при лечении гефитинибом подобные побочные явления не зафиксированы ни в одном случае.

Сообщалось о случаях развития перфорации органов ЖКТ у пациентов на фоне приема гефитиниба. В большинстве случаев это связано с другими известными факторами риска, такими как одновременный прием стероидов, НПВП, язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, курение, наличие метастазов в толстую кишку в месте перфорации.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения гефитинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдромом глюкозо- галактозной мальабсорбции препарат Гефитиниб Канон следует применять с осторожностью, в связи с наличием в составе лактозы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Поскольку во время проведения терапии препаратом Гефитиниб Канон могут развиваться такие побочные действия как астеня, тошнота и рвота, необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилентерефталата с крышкой из полипропилена или в банку полимерную для лекарственных средств из полипропилена высокой плотности с крышкой из полипропилена, обеспечивающей защиту от детей, с силикагелем, или в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия (состав полимера: 25% ПЭНД + 75% ПЭВД) с вложением силикагеля.

По 3 контурных ячейковых упаковки или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/
Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
141100, Московская обл., г. Щелково,
ул. Заречная, д. 105. Тел.: +7 (495) 797-99-54,
факс: +7(495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99

(бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

Выпускающий контроль качества

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54,
факс: +7 (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru